

що накопичення РФП (зокрема, динамічна і рання статична фаза) пропорційне адекватності кровопостачання трансплантата, а також кількості життєздатних остеоцитів у ньому. При метаболічних розладах кісток [2, 3] Зф ОСГ допомагає оцінити поширеність процесу, виявити асимптоматичні патологічні ділянки.

Таким чином, спектр використання Зф ОСГ досить широкий і має перспективи подальшого розвитку. Висока чутливість ОСГ дозволяє отримувати інформацію, недоступну іншим променевим методам дослідження. Привабливості методу надають відносно невисока вартість, невелике променеве навантаження на пацієнта та можливість отримати максимум діагностичної інформації протягом одного дослідження.

Література

1. Мечев Д.С., Щербіна О.В. // *Радиол. вісн.* – 2011. – Т. 38, №1. – С. 23–25.
2. Muller V., Steinhagen J., de Wit M. et al. // *Radiol. Oncol.* – 2001. – Vol. 35, №1. – P. 21–30.
3. Коваль Г.Ю., Мечев Д.С., Сиваченко Т.П. та ін. *Променева діагностика.* – У 2 т. – К.: Мед. Укр., 2009.
4. Hain S.F., O'Doherty M.J., Smith M.A. // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol. 84-B, № 3. – P. 315–321.
5. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. *Национальное руководство по радионуклидной диагностике.* – В 2 т. – Томск: STT, 2010.
6. Collier B.D., Fogelman I., Brown M.L. // *J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 34, № 12. – P. 2241–2246.
7. Duncan I., Dorai-Raj A., Khoo K. et al. // *Clin. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 24, № 1. – P. 9–14.
8. Even-Sapir E. // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46, № 8. – P. 1356–1367.

Т.М. Кучменко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Гіперпластичні процеси в ендометрії та грудних залозах у жінок після радіоїодотерапії

Hyperplastic processes in endometrium and breast in women after radioiodine therapy

Summary. The results of ultrasound monitoring of the uterine, ovarian, and breast structures in 50 patients in dynamics of long-term follow-up after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer are presented. It was shown that starting with postoperative period the signs of lutein phase insufficiency are determined in them. It was established that acute changes of thyroid status as a result of thyroidectomy and radioiodine therapy were accompanied by development of hyperestrogenemia in the examined women, which results in the development of dysghormonal breast hyperplasia, hyperplastic processes in endometrium, and increased frequency of genital endometriosis. Correction of providing menstrual cycle in women after thyroidectomy and radioiodine therapy is required.

Key words: thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine therapy, ultrasonic examination of uterus, ovaries and breast, hyperestrogenemia.

Резюме. В статтю изложены результаты УЗ-мониторинга структуры матки и яичников, а также грудных желез (ГЖ) у 50 пациенток в динамике долгосрочного наблюдения после тиреоидэктомии (ТЭ) и радиоїодотерапии (РІТ) по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. Показано, что начиная с послеоперационного периода у больных определяются признаки недостаточности лютеи-

новой фазы. Установлено, что резкие изменения тиреоидного статуса вследствие ТЭ и РІТ сопровождаются развитием гиперэстрогении у обследованных женщин, что приводит к развитию дисгормональных гиперплазий ГЖ, гиперпластических процессов эндометрия, повышает частоту генитального эндометриоза. Необходима коррекция обеспеченности менструального цикла у женщин после ТЭ и РІТ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, радиоїодотерапия, УЗИ матки и яичников, УЗИ грудных желез, гиперэстрогения.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, тиреоїдектомія, радіоїодотерапія, УЗД матки та яєчників, УЗД грудних залоз, гіперестрогенія.

Функціонування щитоподібної залози (ЩЗ) безпосередньо взаємодіє з репродуктивною системою, перш за все, завдяки існуванню загальних центральних механізмів регуляції. Це визначається як схожістю будови ТТГ, ФСГ і ЛГ, так і здатністю естрогену та тиреоїдних гормонів змінювати секрецію тиреотропіну та пролактину за допомогою впливу на специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофіза.

Згідно з даними досліджень [1–3], доведено, що як нормальні тиреоцити, так і клітини високодиференційованих пухлин містять рецептори естрадіолу і прогестерону. Крім того, разом із безпосереднім впливом статевих гормонів на функцію ЩЗ естроген збільшує чутливість тиреотрофів до тиреоїдних гормонів. Рецептори до тиреоїдних гормонів виявляються в клітинах гранульози, вооцитах, у первинних і вторинних фолікулах є рецептори ТТГ і тиреоїдних гормонів субтипів альфа 1, альфа 2, бета 1. Роль рецепторів тиреоїдних гормонів в передачі стимульовального ефекту тироксину на фолікулярний епітелій яєчників показана в дослідях *in vitro* [4, 5].

Зниження обмінних процесів, спостережуване при гіпотиреозі, сприяє зниженню чутливості яєчників до гонадотропінів і посилюється порушенням метаболізму естрогену [6]. Важливе значення при гіпотиреозі у жінок має функціональна гіперандрогенія, яка виникає за рахунок зменшення стимульовального впливу тиреоїдних гормонів на синтез в печінці глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Це призводить до зниження його рівня в крові і, відповідно, збільшення активних фракцій вільних андрогенів (тестостерону і андростендіону). Порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модуляторами дії естрогену на клітинному рівні, зумовлюють розвиток дисгормональних станів, що ведуть до розвитку гіперпластичних процесів. Дисбаланс цих гормонів може сприяти прогресу порушень гісто- і органогенезу гормональозалежних структур та формуванню гіперпластичних процесів ендометрія [7, 8].

Заданими О.В. Хайта (1990 р.), формування гіперпластичних процесів ендометрія в репродуктивному періоді відбувається на фоні стійкої гіперестрогенії, яку підтримує низький рівень прогестерону. Існують декілька причин гіперестрогенії: дисфункція яєчників (персистенція фолікула, атрезія фолікулів), фолікулярні кісти, пухлини яєчника, гіперплазія кори надниркових залоз, порушення гонадотропної функції гіпофіза, зміна метаболізму гормонів (гіпотиреоз, ожиріння та ін.). Згідно з дослідженнями [9], залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія зустрічається в 2,3 разу частіше у жінок, які страждають від порушень функції ЩЗ, причому частота рецидивів гіперплазії залежить від тривалості тиреоїдної дисфункції.

Слід підкреслити, що внаслідок порушення співвідношення між естрогеном і прогестероном у 97,8 % жінок репродуктивного віку з нейроендокринною патологією виникають дисгормональні гіперплазії грудних залоз (ГЗ)

[10, 11]. У жінок з олігоменореєю — гіперпластичні процеси в грудних залозах виявляються в два рази частіше, ніж в ендометрії. До основних ендокринних чинників ризику виникнення дисгормональних гіперплазій відносять гіпотиреоз (підвищує ризик розвитку дифузного фіброаденоматозу в 3 рази), гіпертиреоз (сприяє проліферації епітелію ГЗ), цукровий діабет, гіпоталамічний синдром [12–14]. Згідно з даними [15], частота малігнізації при вузловому фіброаденоматозі складає 13–15%. Серед вивчених механізмів впливу зміненого гормонального статусу на процес проліферації в часточках грудних залоз можна відзначити провідну роль підвищеного рівня пролактину і порушення ритму його секреції. Пролактин має чіткий ростостимулювальний ефект, індукує утворення власних рецепторів у грудних залозах, що призводить до зростання епітеліальних клітин [16].

Таким чином, враховуючи різкі коливання тиреоїдного статусу після радикального лікування раку ШЦЗ, а також дані попередніх досліджень гормонального забезпечення менструального циклу у жінок після радіоїодотерапії, проведених в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ України» [17–19], мета даного дослідження — оцінити частоту і характер патології ендометрія матки, а також вивчити стан ГЗ у жінок репродуктивного віку після радіоїодотерапії.

Обстежено 50 жінок віком 24–38 років після тиреоїдектомії і радіоїодотерапії. Групу порівняння склали 35 практично здорових жінок без патології ШЦЗ, без патології ГЗ і без порушень менструального циклу. Всі жінки були оглянуті ендокринологом, радіологом, гінекологом-ендокринологом. Всім пацієнткам було проведено ультразвукове дослідження ШЦЗ (ложа ШЦЗ) і лімфовузлів ший за допомогою лінійного УЗ-сканера Siemens Sonoline G50 №GEE0773 з частотою датчика 10–5 МГц. Крім того, всім жінкам проводили УЗД грудних залоз лінійним датчиком з частотою 10–5 МГц для оцінки їх морфологічного стану, а також УЗД матки і яєчників ендовагінальним датчиком з частотою 9–4 МГц. Всі жінки після тиреоїдектомії отримували ТТГ-супресивну терапію препаратами левотироксину в дозі 2,25 мкг/кг, при цьому рівень ТТГ в плазмі крові наближався до 0,01–0,1 мОд/мл. На період до 6 тижнів перед прийомом радіоїоду відміняли прийом препаратів левотироксину, в цей час жінки перебували в стані глибокого гіпотиреозу. Для оцінки гормональної забезпеченості менструального циклу проводилося визначення рівня гонадотропних (ЛГ, ФСГ, пролактин) і статевих (естрадіол, прогестерон, тестостерон) гормонів на 7-й, 14-й, 21-й і 26-й дні менструального циклу.

При аналізі результатів ультразвукового дослідження ГЗ у жінок основної групи в 34 (68%) випадках виявлені озна-

ки дифузного фіброаденоматозу грудних залоз (ДФАГ) з переважанням аденозного компонента, в 4 (8%) — ознаки ДФАГ з кістозним компонентом, в 2 (4%) — діагностовані листоподібні фіброаденоми. Таким чином, у 40 (80%) обстежених жінок виявлені проліферативні зміни в ГЗ. Дослідження стану репродуктивної системи після лікування раку ШЦЗ виявило недостатність лютеїнової фази менструального циклу у 34 (68%) обстежених (таблиця).

Підвищений рівень естрогену справляє мітотичний ефект на епітелій ГЗ, стимулює розвиток стромы, підсилює кровопостачання ГЗ, стимулює розвиток дуктектазії і формування кіст. Проліферативні форми ДФАГ є чинниками ризику для розвитку раку ГЗ. За даними Davis et al., Gump et al., ризик захворіти на рак ГЗ за наявності дисгормональних гіперплазій зростає в 1,5–1,7 разу залежно від форми ДФАГ. Спільність етіопатогенезу при ДФАГ і карциномах ГЗ — істотний привід для ретельнішого спостереження за такими пацієнтами. На особливу увагу заслуговує висока зустрічальність даної патології в соціально активному віці, що сприяє зниженню якості життя і спричиняє психологічну дезадаптацію жінок після лікування карциноми ШЦЗ.

Проведене ультразвукове дослідження матки і яєчників у жінок основної групи дозволило виявити ознаки внутрішнього ендометріозу у 28 (56%) пацієнтів, у 3 (6%) — ознаки зовнішньо-внутрішнього ендометріозу, у 6 (12%) — поєднання багатовузлової міоми матки з внутрішнім ендометріозом, у 4 (8%) — залозисті поліпи у поєднанні із залозистою гіперплазією ендометрія. Таким чином, у 41 (82%) виявлені дисгормональні гіперпластичні процеси, локалізовані в міометрії і в ендометрії. З огляду на дані досліджень (Волков Н.І., 1996, Сметник В.П., Гумілович Л.Г., 1997), частота генітального ендометріозу серед жінок репродуктивного віку складає 12–50%. Згідно із сучасними уявленнями, ендометріоз розглядають як дисгормональне імунозалежне захворювання із доброякісним розростанням тканини, схожим за морфологічною будовою і функцією з ендометрієм, але за межами звичайної локалізації ендометрія [20, 21]. В осередках ендометріозу виявлені клітинні рецептори естрадіолу і прогестерону, причому вміст вільних рецепторів естрадіолу в 4 рази вищий, ніж в ендометрії, а вміст рецепторів прогестерону в осередках ендометріозу значно менший, ніж в ендометрії в секреторну фазу (Ель Хамид, 1988). А. Bergqvist (1993) відзначає, що в тканині ендометріодних гетеротипій вміст рецепторів естрогену і прогестерону менший, ніж у нормальному ендометрії, і не змінюється протягом менструального циклу. У крові жінок виявляється значне збільшення концентрації естрадіолу, ФСГ і зниження рівня ЛГ. У розвитку ендометріозу підтверджується значна роль стресових чинників, якими у разі лікування раку ШЦЗ, поза сумнівом, виступа-

Вміст естрадіолу і прогестерону в крові жінок після тиреоїдектомії і радіоїодотерапії, $M \pm m$

Група	Фаза м. циклу	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
До операції (еутиреоз), n = 50	I	0,46 ± 0,07	6,0 ± 1,8
	II	0,35 ± 0,03	64,4 ± 5,2
6 тижнів після операції (гіпотиреоз), n = 50	I	0,12 ± 0,01*^	5,02 ± 1,10
	II	0,37 ± 0,04	14,8 ± 2,3*^
Після операції (супресивна терапія), n = 50	I	0,29 ± 0,04*^#	7,7 ± 2,1
	II	0,49 ± 0,08*	6,7 ± 1,8*^#
Контрольна група n = 35	I	0,48 ± 0,05	3,7 ± 0,5
	II	0,29 ± 0,02	50,6 ± 7,3

Примітки: * — різниця вірогідна щодо величин показників контрольної групи, p 0,05; ^ — різниця вірогідна щодо величин показників до тиреоїдектомії, p 0,05; # — різниця вірогідна щодо величин показників через 6 тижнів після тиреоїдектомії, p 0,05.

ють тиреоїдектомія, радіойодотерапія, стан гіпотиреозу і потім стан гіпертиреозу при призначенні супресивної терапії препаратами левотироксину.

При дослідженні стану яєчників у 38 (76%) жінок виявлені функціональні кісти яєчників: у 31 (62%) випадку — фолікулярні, в 7 (14%) — лютеїнові.

Отримані результати слід урахувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів і призначенні терапії препаратами левотироксину (можливо, перегляд супресивної терапії на користь призначення замісної дози препаратів за відсутності у пацієнтів залишкової тканини ЩЗ і лімфовузлів).

Починаючи з післяопераційного періоду у жінок, що лікуються з приводу диференційованої карциноми ЩЗ, визначаються ознаки порушень менструального циклу і недостатності лютеїнової фази, які зберігаються в процесі лікування.

На фоні відносної гіперестрогенії у жінок репродуктивного віку після радикального лікування раку ЩЗ в 80% випадків визначаються дисгормональні гіперплазії ГЗ.

Різкі коливання тиреоїдного статусу у жінок після тиреоїдектомії і радіойодотерапії є чинниками ризику розвитку гіперпластичних процесів, зокрема генітального ендометріозу, залозистої гіперплазії ендометрія, міоми матки.

Необхідна корекція забезпеченості менструального циклу гормональними і негормональними методами при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів і призначенні терапії препаратами левотироксину.

Література

1. Цирлина Е.В., Порозова А.А. // *Клин. эксперим. тиреоидол.* – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 10–16.
2. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T. // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol.16, № 5. – P. 437–444.
3. Tavangar S., Monajemzadeh M., Larijani B. // *Singapore Med. J.* – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 744–747.
4. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B. // *Reprod Biomed Online.* – 2009. – Т. 18, № 3. – P. 337–347.
5. Verger Falzacappa C., Mangialardo C., Patriarca V. et al. // *J. Cell. Physiol.* – 2009. – Vol. 221, № 1. – P. 242–253.
6. Валдина А.В., Цирлина Е.В. // *Практ. онкол.* – Т. 10, № 4. – 2009. – С. 198–208.
7. Garry R., Erian J., Grochmal S.A. // *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* – 1991. – № 98. – P. 357–362.
8. Романовский Ю.В. // *Гинекол. эндокринолог.* – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 11–19.
9. Резниченко Е.В. *Оптимизация ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Томск, 2009. – 20 с.
10. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. // *Акуш. и гинекол.* – 2002. – № 6. – С. 7–9.
11. Берштейн Л.М. // *Вопр. онкол.* – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 148–155.
12. Алефиров А.Н. *Мастопатия. Доброкачественные опухоли молочной железы.* – СПб: Весь, 2003. – 90 с.
13. Балтиня Д.А., Сребный А. // *Вест. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов.* – 1999. – № 3.
14. Савельева Г.М., Габуния М.С., Лобова Т.А. // *Акушерство и гинекол.* – 2000. – № 3. – С. 62–67.
15. Сидоренко Л.Н. *Молочная железа. Как уберечь себя от рака.* – СПб: Фолио-пресс. – 1998. – 704 с.
16. Кравец Е.Б., Слоимская Е.М., Столярова В.А. // *Бюл. Сибир. мед.* – 2004. – Т. 1. – С. 110–111.
17. Кучменко Т.М. // *Эндокринолог.* – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 200–208.
18. Епштейн О.В., Хомінська З.Б., Кучменко Т.М. // *Педіатр., акуш. та гинекол.* – 2003. – № 2. – С. 97–100.
19. Кучменко Т.М., Матящук С.І., Марков В.В., Совенко Т.К. // *Эндокринолог.* – Додаток 1. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 60.
20. Баскаков В.П. *Клиника и лечение эндометриоза.* – М.: Медицина, 1990. – 240 с.

21. Вихляева Е.М., Железнов Б.И. *Энотриоз: рук-во по эндокринной гинекологии.* – М.: Медицина, 1998. – 247 с.

¹А.Г. Мазур, ¹О.В. Миронова,
¹М.М. Ткаченко, ²Н.В. Горяїнова

¹Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ,

²ДУ «Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України», Київ

Порівняльне дослідження пухлинних маркерів тимідинкінази і β₂-мікроглобуліну у хворих на гостру мієлобластну лейкемію як прогностичних факторів

Comparative investigation of tumor markers of thymidinkinase β₂-microglobulin as prognostic factors in patients with acute myeloblast leukemia

Summary. The author presents the findings of determining the levels of TK and β₂ MG in the blood serum of the patients with AML during the treatment using a standard protocol of remission induction 7+3. It was proven that TK was an independent prognostic factor of AML malignant course and an important criterion of the treatment efficacy. Its parameters did not correlate with the amount of leukocytes in the blood and blast cells in the bone marrow. β₂ MG is not an independent prognostic factor of the course of AML and response to CT but is an additional criterion of the treatment efficacy. Its level does not possess differential diagnosis significance in identification of AML variants but can be used as a criterion of remission completeness and in early diagnosis of relapses. It was determined that the lower are the initial indices of TK and β₂ MG, the higher is remission probability. In cases when it is not complete, TK and β₂ MG levels do not achieve the normal parameters, even if they decrease.

Key words: tumor markers, prognostic factors, thymidinkinase, beta-2 microglobulin, acute myeloblast leukemia, prognosis, chemotherapy, remission.

Резюме. В статье представлены результаты определения уровней тимидинкиназы (ТК) и бета-2 микроглобулина (β₂ МКГ) в сыворотке крови больных острой миелобластной лейкемией (ОМЛ) в динамике лечения по стандартной схеме индукции ремиссии «7+3». Доказано, что ТК независимый прогностический фактор злокачественности течения ОМЛ и важный критерий эффективности терапии. Ее значения не коррелируют с количествами лейкоцитов в крови и бластных клеток в костном мозге. β₂ МКГ не является независимым прогностическим фактором злокачественности течения ОМЛ и ответа на химиотерапию, однако служит дополнительным критерием эффективности лечения. Его уровень не имеет дифференциально-диагностического значения при идентификации отдельных вариантов ОМЛ, но может использоваться как критерий полноты ремиссии и для ранней диагностики рецидивов. Установлено, что чем ниже инициальные значения ТК и β₂ МКГ, тем выше вероятность ремиссии. В случаях, когда она не полная, уровни ТК и β₂ МКГ если и снижаются, то не достигают нормальных значений.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, прогностические факторы, тимидинкиназа, бета-2 микроглобулин, острая миелобластная лейкемия, прогноз, химиотерапия, ремиссия.